

## Cáncer de origen desconocido

---

El cáncer de origen desconocido constituye entre el 5 y el 10% de todos los tumores sólidos. Presenta un comportamiento muy agresivo y una evolución clínica atípica respecto a otros tumores metastásicos con un tumor primario conocido. El papel del patólogo en el proceso diagnóstico es fundamental y se requiere una estrecha colaboración entre éste y el clínico. La búsqueda a ciegas del tumor primario ha demostrado una limitada rentabilidad diagnóstica y una escasa relación coste-beneficio en cuanto a supervivencia, por lo que el objetivo del médico debe ser la identificación de subgrupos de pacientes potencialmente tratables aunque, de forma infructuosa, el 60% de los pacientes no pertenece a ninguno de ellos. Aun sin existir tratamiento específico frente a esta entidad, la utilización de nuevas combinaciones terapéuticas basadas en taxanos y gemcitabina parece asociarse a un mayor beneficio clínico y a una mayor supervivencia.

J.I. Toscas Vigara, E. Verdaguer Fransoy, M. Caro Gallarín, J. Fernández Ibiza, A. Casado Meléndez y C. Conill Llobet

Servicios de Oncología Radioterápica y Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona.

El cáncer de origen desconocido (COD) representa según las series entre un 5 y un 10% de los tumores sólidos<sup>1</sup>. Básicamente, es un diagnóstico de exclusión que se establece cuando se detecta una enfermedad tumoral metastásica, sin poder determinar la localización del tumor primario, bien porque éste ha remitido espontáneamente (fenómeno muy infrecuente, pero descrito en melanomas y tumores renales metastásicos)<sup>2</sup>, o porque es indetectable con los métodos de evaluación diagnóstica disponibles.

Clínicamente, se caracteriza por la aparición temprana de enfermedad metastásica con localización atípica respecto a la que presentan las lesiones cuyo tumor primario se ha identificado. La ubicación de estas metástasis es frecuentemente múltiple, y su presencia determinará la aparición de los síntomas que constituirán el motivo de consulta por parte del paciente. Las localizaciones más comúnmente afectadas son: ganglios linfáticos, hígado, pulmón y hueso.

### Estudios genéticos

Aunque la biología del tumor de origen desconocido es aún una incógnita, se han descrito algunas alteraciones genéticas que podrían explicar su comportamiento clínico tan agresivo. Entre estos estudios destaca el realizado por Abbruzzesse en el Hospital MD Anderson, donde se detectaron alteraciones en el brazo corto del cromosoma 1 (Cr1p), que serían responsables de la aparición precoz de un clon celular dominante cuyo fenotipo explicaría la presencia de enfermedad metastásica temprana y atípica<sup>3</sup>, dotando al tumor de mayor agresividad.

Aunque está por determinar de forma clara su frecuencia y relevancia clínica, se ha observado la existencia de sobreexpresión de p53, bcl-2, C-myc, Ras y Her-2-neu<sup>4,5</sup>. Los tumores que expresan p53 y bcl-2 podrían presentar una mayor tasa de respuesta a esquemas de tratamiento quimioterápico basados en cisplatino<sup>6</sup>. Por otro lado, se ha observado recientemente que un 10% de los carcinomas pobremente diferenciados sobreexpresan Her-2-neu, por lo que serían candidatos potenciales a tratamiento con inmunoterapia con anticuerpos monoclonales.

## Estudio anatomopatológico

Ante una entidad clínica tan heterogénea como el COD, la información que pueda ofrecer el patólogo es muy valiosa, y adquiere mayor importancia que el conocimiento del tumor primario, en cuanto al pronóstico y actitudes terapéuticas posteriores.

Es preferible que la muestra que se va a estudiar se obtenga mediante biopsia, y no por aspiración con aguja fina (PAAF), puesto que con la primera técnica conseguimos mayor cantidad de tejido que, en muchas ocasiones, es necesario para la realización de estudios complejos<sup>7</sup>. Además, en algunos casos el diagnóstico inicial sugerido tras el estudio citológico de la muestra obtenida por PAAF se ha modificado tras estudiar el tejido biopsiado.

En función de las técnicas diagnósticas utilizadas, y la información que deriva de cada una de ellas, se establecen dos grados dentro de la valoración patológica. En un primer grado se encuentra el estudio mediante microscopia óptica con el que se obtiene el diagnóstico de «neoplasia» y, en la mayoría de ocasiones, aunque dependa del grado de diferenciación celular, se puede englobar en alguna de las categorías que se detallan en la figura 1.

El siguiente grado diagnóstico se establece utilizando otras técnicas, como son:

### Inmunohistoquímica (tinción de immunoperoxidasa)

La determinación de marcadores tumorales no debe ser nunca la base del diagnóstico, puesto que no existen

marcadores específicos de tumor. Debe entenderse como una información orientativa en cuanto al posible origen del mismo, y completarse con los hallazgos clínicos. En la tabla 1 se exponen los marcadores tumorales más frecuentemente utilizados.

### Microscopia electrónica

Es una técnica compleja y de elevado coste, que permite un estudio celular ultraestructural (p. ej., gránulos de secreción en tumores neuroendocrinos, premelanomas en melanomas, tonofilamentos en tumores epidermoides). No obstante, no existen determinantes específicos de malignidad que se puedan detectar mediante microscopia electrónica<sup>8</sup>.

### Análisis citogenéticos

Aunque con un valor diagnóstico todavía limitado, la identificación de anomalías cromosómicas asociadas a distintas neoplasias representa un paso importante en el estudio de tumores de origen desconocido. En la tabla 2 se resumen algunas de las alteraciones cromosómicas y su asociación con distintos tumores sólidos.

### Evaluación clínica

Dentro del estudio básico y la valoración de estos pacientes se deben incluir: historia clínica y exploración física minuciosas, radiología convencional de tórax, analítica básica de sangre y orina, mamografía en muje-

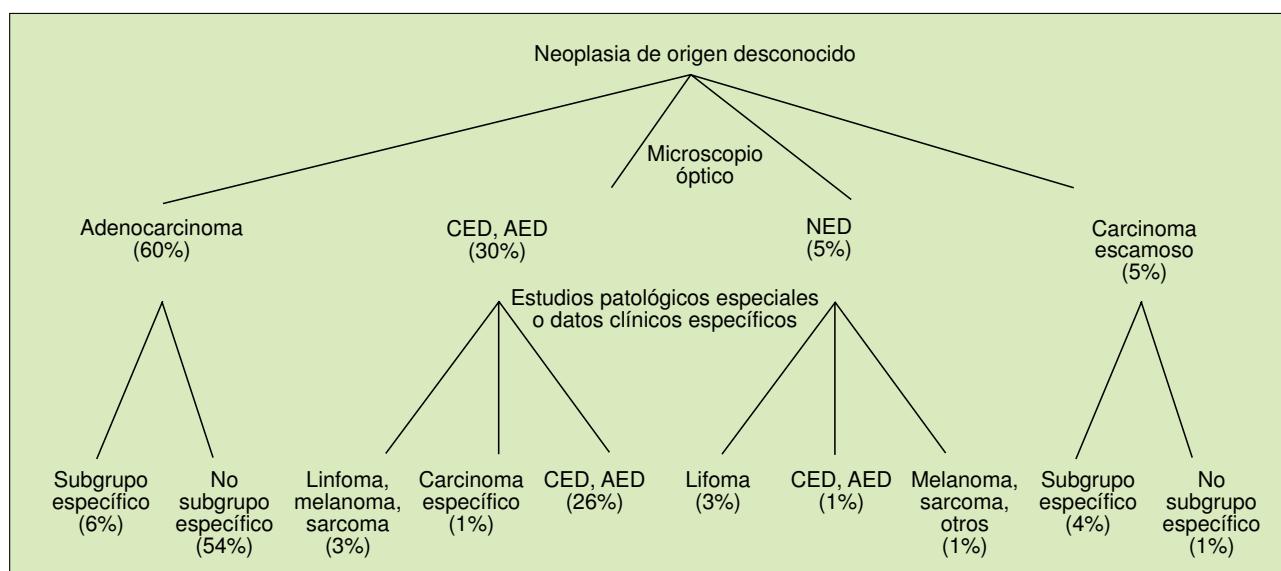


Fig. 1. Principales subgrupos clínicos en el carcinoma de origen desconocido. CED: carcinoma escasamente diferenciado; AED: adenocarcinoma escasamente diferenciado; NED: neoplasia escasamente diferenciada. (Modificado de Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 1995;329:357.)

**TABLA 1**  
**Tumores primarios más frecuentes**

	%
Pulmón	30
Mama	8
Páncreas	7
Colon/recto	6
Melanoma	5
Linfoma	5
Sarcoma	4
Riñón	4
Gástrico	3
Ovario	3
Hígado	2
Esófago	2
Otros	16

res, tomografía computarizada (TC) abdominopélvica, test de sangre oculta en heces, determinación en varones del antígeno prostático específico (PSA), alfafetoproteína ( $\alpha$ -FP) y subunidad beta de gonadotrofina coriónica humana ( $\beta$ -HCG)<sup>9</sup>. En una serie analizada en el Hospital MD Anderson con 879 pacientes, tras la realización de este estudio básico, se identificó el tumor primario en un 26% de los casos, y sus localizaciones más frecuentes fueron: páncreas, pulmón, melanoma y sarcoma. La realización de más pruebas raras veces es útil en su identificación, e incluso puede concluir en resultados falsamente positivos que condicionen estrategias terapéuticas erróneas. Por tanto, y ante la limitada relación coste-beneficio por la escasa rentabilidad diagnóstica de esta actitud, el objetivo fundamental debe ser englobar al paciente en alguno de los subgrupos de enfermedades potencialmente tratables.

Aunque la tomografía por emisión de positrones (PET) todavía no está considerada como una técnica de aplicación sistemática en el estudio del paciente oncológico, probablemente en un futuro próximo sea un ele-

**TABLA 2**  
**Alteraciones citogenéticas asociadas con tumores sólidos**

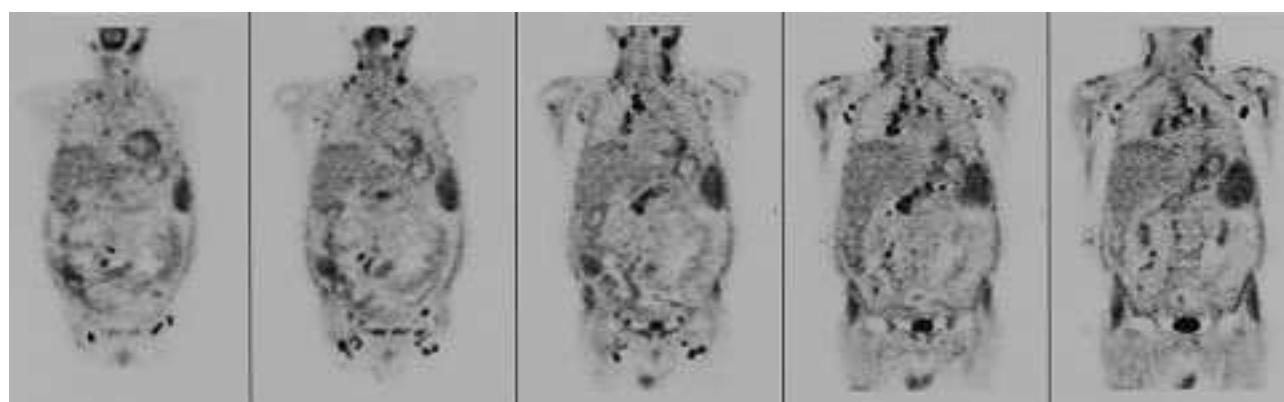
NEOPLASIAS	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS
Carcinoma microcítico de pulmón	del 3p
Próstata	del 10q
Ovario	t(18)
Riñón	del 3p
Útero	del 1q
Sarcoma de Ewing	t(11;22)
Tumores germinales	i(12p)
Neuroblastoma	del 1p
Cáncer familiar de mama	Mutación p53 gen17
Linfoma no hodgkiniano	t(8;14), t(14;18)
Sarcoma sinovial	t(X;18)

del: delección; t: translocación; i: isocromosoma.

mento fundamental en el manejo de estos pacientes, puesto que posee una gran sensibilidad para detectar hipercaptaciones en lesiones tumorales, con un alto valor predictivo negativo, y permite una exploración de cuerpo entero<sup>10</sup> (fig. 2).

### Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado

Representa el grupo más frecuente dentro del COD (60%). Su diagnóstico anatomo-patológico se realiza según la identificación con microscopia óptica de estructuras glandulares, los estudios con inmunohistoquímica o microscopia electrónica tienen poco valor. Se deben determinar los valores de PSA y receptores hormonales y realizar mamografías, para descartar una neoplasia de próstata y mama, respectivamente, puesto que, aun representando un porcentaje reducido de pacientes dentro del total (3%), en caso de confirmarse su diagnóstico, disponemos de un tratamiento efectivo. La TC abdominal identifica el tumor primario en un 10-35% de los casos.



**Fig. 2. Imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) de cuerpo entero, que revela múltiples hipercaptaciones patológicas. (Cortesía del Dr. F. Lomeña del Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona.)**

## ► Estudio clínico básico ante un carcinoma de origen desconocido

História clínica, exploración física minuciosa. Radiografía de tórax, analítica básica de sangre y orina, test de sangre oculta en heces, TC abdominopélvica, mamografía, determinación de PSA, AFP y B-HCG.

La realización de más pruebas complementarias raras veces es útil en la identificación del tumor primario, e incluso puede concluir en resultados falsamente positivos que condicioneen estrategias terapéuticas erróneas.

El papel del patólogo es fundamental en cuanto a la posibilidad de identificar a aquellos subgrupos de pacientes que presenten entidades clínicas potencialmente tratables.

El pronóstico global del carcinoma de origen desconocido es malo, con una supervivencia media de 9-11 meses. Aunque no existe un tratamiento específico frente a esta entidad, la utilización de nuevas combinaciones terapéuticas basadas en taxanos y gemcitabina parece asociarse a un mayor beneficio clínico y a una mayor supervivencia.

Clínicamente, suelen ser pacientes mayores de 60 años, que presentan metástasis ganglionares múltiples y con frecuencia extraganglionares (hígado, pulmón y hueso). La localización del tumor primario sólo se consigue en un 15-20% de los casos; con el estudio autópsico se detectan el 70-80% de estos tumores, y sus localizaciones más frecuentes son el páncreas y el pulmón con un 40% cada una de ellas, y con menor frecuencia se localizan los tumores gastrointestinales (estómago, hígado y colon).

Si tenemos en cuenta que la mayoría de estos pacientes presenta una gran diseminación metastásica y un deterioro importante del estado general (PS, *performance status*), y que los tumores primarios más frecuentemente identificados se localizan en las zonas gastrointestinal o pulmonar, no nos debe extrañar su rápida progresión clínica, y su mal pronóstico con una supervivencia media de 3-4 meses.

El objetivo debe ser identificar aquellos pacientes con entidades clínicas potencialmente tratables, como son:

1. Paciente de sexo femenino con carcinomatosis peritoneal. Se debe descartar un carcinoma de ovario. En aquellas pacientes con citología de líquido ascítico positiva, estudio histológico compatible (carcinoma seroso papilar), y laparoscopia exploradora normal, estamos ante una carcinomatosis peritoneal primaria extraovárica. Su historia clínica es similar a la del carcinoma de

ovario, con valores de CA 125 frecuentemente elevados. El tratamiento, en estos casos, debe ser la máxima cirugía citorreductora, seguida de quimioterapia postoperatoria basada en esquemas con ciplatino o carboplatino + taxanos, que consiguen hasta un 20% de respuestas completas (RC), y un 16% de casos con larga supervivencia. El pronóstico es peor que la carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma de ovario.

2. Paciente de sexo femenino con metástasis ganglionar axilar. Se debe sospechar un carcinoma de mama, siendo aconsejable la realización de una mamografía, una resonancia magnética (RM) de mama e incluso una PET que, en ocasiones, ha identificado un tumor de mama con mamografías normales<sup>11</sup>. La determinación de receptores hormonales en el tejido biopsiado apoya el diagnóstico. En ausencia de otras localizaciones metastásicas lo consideraremos como un tumor de mama en estadio II, realizándose una linfadenectomía axilar amplia asociada a un tratamiento local con radioterapia, o una mastectomía radical modificada que pone de manifiesto la presencia de un tumor oculto en un 44-65% de los casos. La quimioterapia o la hormonoterapia con tamoxifeno adyuvante son también opciones terapéuticas.

3. Paciente de sexo masculino con posible carcinoma de próstata. Los pacientes con valores de PSA elevados, aun sin clínica sugestiva de enfermedad prostática, o los que presenten metástasis óseas osteoblásticas independientemente de los valores de PSA, son candidatos a tratamiento hormonal con análogos de LHRH y antiandrógenos.

La mayoría de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado no se incluyen en ninguna de las entidades anteriores, y el objetivo prioritario será alcanzar un buen control de los síntomas. Respecto al tratamiento sistémico, una de las combinaciones más estudiadas ha sido el regimen FAM (5-FU, adriamicina, mitomicina-c), que alcanza una tasa de respuestas en torno al 20%, y una supervivencia mediana de 6 meses. Nuevas combinaciones con taxanos, ciplatino y VP-16 obtienen, en algunas series, un 48% de respuestas globales y un 15% de respuestas completas.

## Carcinoma y adenocarcinoma escasamente diferenciado

Representa el 30% de los pacientes con COD (dos tercios de los carcinomas, y un tercio de los adenocarcinomas). Clínicamente, si lo comparamos con el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, se presenta en pacientes más jóvenes, en torno a los 40-50 años, con rápida progresión de los síntomas (aproximadamente 30 días), una alta velocidad de crecimiento tu-

moral y una mayor frecuencia de afección ganglionar periférica, mediastínica y retroperitoneal. El estudio con microscopía óptica no es suficiente y es obligada la realización de técnicas de inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico de carcinoma e identificar a aquellos pacientes que puedan presentar tumores de estirpe no epitelial, como linfomas, tumores germinales o melanomas. Incluso en algunos casos será necesario efectuar estudios con microscopía electrónica y análisis citogenéticos (p. ej., estudio del cromosoma 12 para tumores germinales donde es posible alcanzar remisiones completas de larga duración con cisplatino). A diferencia de lo que ocurre con el adenocarcinoma bien diferenciado, el estudio autópsico sólo identifica el tumor primario en un 40% de los casos. Dada la elevada prevalencia de afección mediastínica y retroperitoneal, se debe realizar una TC toracoabdominal y la determinación de  $\alpha$ -FP y  $\beta$ -HCG, puesto que su elevación sugiere la presencia de un tumor de células germinales.

En cuanto al tratamiento, en los casos en los que hayamos podido identificar un tumor específico, como linfoma, sarcoma, etc., lo trataremos como tal. Los casos con afección retroperitoneal o mediastínica y valores elevados de  $\alpha$ -FP y  $\beta$ -HCG se tratarán como tumores germinales, incluso sin diagnóstico patológico. En cuanto al resto de pacientes, que representan la mayoría, la serie más ampliamente estudiada corresponde a esquemas de tratamiento basados en cisplatino<sup>12</sup> (PVb: cisplatino, vimbastina y bleomicina, o cisplatino + etopósido  $\pm$  bleomicina), que consiguen un 26% de respuestas completas, con un 12% de pacientes libres de enfermedad a los 6 años, y una supervivencia mediana de 20 meses. En casos de enfermedad residual, se planteará la cirugía. Los esquemas de tratamiento que utilizan taxanos también han demostrado cierta actividad<sup>13</sup>. Nuevos fármacos como la gemcitabina, activa frente a adenocarcinomas, se han utilizado como tratamiento de segunda línea, ofreciendo una discreta mejoría clínica<sup>14</sup>.

## Carcinoma escamoso

Representa un 5% del COD, con varias formas de presentación clínica.

## Adenopatías laterocervicales o supraclaviculares

Cuando su localización sea laterocervical media o alta, se debe realizar un estudio endoscópico de orofaringe, hipofaringe y nasofaringe, laringe y esófago proximal, biopsiando todas las áreas sospechosas (fig. 3). La ampliación del estudio mediante TC cervical y PET en ocasiones ha identificado el tumor primario, pudiendo la PET diferenciar entre el tejido cicatricial tras la terapia y el tumor residual (fig. 4). En caso de no identificarse el tumor, se deben realizar biopsias seriadas de



Fig. 3. Paciente afectado de adenopatía laterocervical de gran tamaño.

nasofaringe, base de lengua, fosas amigdalinas, senos piriformes e incluso amigdalectomía; con este estudio, sólo en un pequeño porcentaje de pacientes (3-9%) no se identificará el tumor primario.

Si las adenopatías se sitúan a nivel laterocervical inferior o supraclavicular, se debe realizar una TC de tórax y una fibrobroncoscopia para descartar un tumor pulmonar.

Cuando no se detecta el tumor primario, se realiza un tratamiento local, obteniéndose resultados similares con



Fig. 4. Imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) que revela una hipercaptación laterocervical correspondiente a adenopatías laterocervicales. (Cortesía del Dr. F. Martín, del Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona.)

**TABLA 3**  
**Marcadores tumorales. Tinción de inmunoperoxidasa**

TUMOR	MARCADOR
Tumor testicular, tumor germinal extragonadal	AFP
Colon, hepatocarcinoma	CEA
Mama	CA 15.3, CEA
Páncreas, carcinoma gastrointestinal	CA 19.9
Ovario	CA 125, CA 19.9
Melanoma	S-100, HMB-45
Rabdomiosarcoma	Desmina
Sarcoma mesenquimal	Vimentina
Angiosarcoma	Factor VIII
Carcinoma neuroendocrino	Cromogranina A, Sinaptofisina, NSE
Linfoma, leucemias	LCA
Próstata	PSA
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina
Carcinoma folicular de tiroides	Tiroglobulina
Mieloma múltiple	$\beta_2$ -microglobulina
Carcinoma	EMA

AFP: alfafetoproteína; CEA: antígeno carcinoembrionario; LCA: antígeno leucocitario común; PSA: antígeno prostático específico; EMA: antígeno epitelial de membrana.

cirugía, radioterapia o la combinación de ambas, sobre todo cuando exista afección ganglionar N2/N3 (N2: metástasis en un único ganglio homolateral con diámetro máximo mayor de 3 cm pero menor o igual a 6 cm; o afección de ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm; N3: metástasis en un ganglio con diámetro máximo mayor de 6 cm). En los pacientes tratados con cirugía aparecerá el tumor primario hasta en un 40% de los casos, porcentaje que se reduce si se administra radioterapia postoperatoria. Aunque el papel de la quimioterapia es controvertido, algunos estudios no aleatorios en los que se ha comparado un tratamiento local exclusivo (cirugía con o sin radioterapia) frente a tratamiento local más quimioterapia con cisplatino y 5-FU, han demostrado en los pacientes que reciben quimioterapia una mayor tasa de respuesta completa (81 frente al 64%) una supervivencia mediana (más de 37 frente a 24 meses)<sup>15</sup>. Los nuevos esquemas de tratamiento con taxanos también han demostrado ser eficaces.

La supervivencia media a los 5 años es del 50% y se ve influida por la extensión de la enfermedad ganglionar<sup>16</sup>.

### Adenopatías inguinales

Se deben descartar los tumores en la zona genital y anorrectal, puesto que disponemos de tratamientos potencialmente curativos para algunos de ellos. En caso de no localizar el tumor primario, su tratamiento consiste en la linfadenectomía con o sin radioterapia.

### Metástasis de carcinoma escamoso en otras localizaciones

La localización más frecuente será pulmonar, por lo que debe realizarse una TC y una fibrobroncoscopia para descartarlo. Su tratamiento se basará en los esquemas de quimioterapia utilizados en el carcinoma de pulmón no microcítico. No es infrecuente que las metástasis de adenocarcinoma, sobre todo de mama, tengan una diferenciación escamosa, por lo que ante presentaciones clínicas atípicas (paciente joven no fumador, etc.), consideraremos la realización de estudios con inmunohistoquímica o microscopía electrónica para descartarlo.

### Neoplasia escasamente diferenciada

Representa el 5% del COD. En este caso, el patólogo informa de la presencia de una neoplasia, pero no puede establecer su estirpe celular (melanoma, sarcoma, linfoma, carcinoma). La ampliación del estudio diagnóstico con técnicas más complejas es fundamental, puesto que muchos de ellos presentan tumores potencialmente tratables. Aproximadamente el 35-65% corresponden a linfomas identificados mediante la tinción del antígeno leucocitario común y que presentan buena respuesta al tratamiento utilizado en el linfoma no hodgkiniano de células grandes. Un 20-50% corresponden a carcinomas y un 15% a melanomas o sarcomas.

### Carcinoma neuroendocrino de origen desconocido

Los tumores con diferenciación neuroendocrina, caracterizados desde el punto de vista ultraestructural por la presencia de gránulos de neurosecreción, también pueden presentarse como tumores de origen desconocido, formando parte de alguna de las siguientes entidades clínicas:

#### *Carcinoma neuroendocrino de bajo grado*

Se presenta con metástasis hepáticas, óseas, o ambas, y puede asociarse a síndromes derivados de la secreción de sustancias bioactivas, como son el síndrome carciñoide y el Zollinger-Ellison. En ocasiones, se detecta un tumor primario en el intestino delgado, el pulmón o el páncreas. Su evolución es lenta, y presentan escasa respuesta al tratamiento con cisplatino<sup>17</sup>. Dependiendo de la situación clínica del paciente, se pueden resecar las metástasis hepáticas, utilizar análogos de somatostatina, 5-FU, estreptozocina o doxorrubicina, o realizar un tratamiento puramente sintomático.

#### *Carcinoma de célula pequeña*

En pacientes fumadores se realizará un estudio mediante TC y FBS para descartar enfermedad pulmonar. En caso de no identificarse, está indicado iniciar tratamien-

to utilizando las combinaciones recomendadas en el carcinoma de pulmón de célula pequeña con platinotopósido. Ante la presencia de una única metástasis se puede valorar tratamiento quirúrgico o radioterápico.

**Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado**  
Un 10% de los carcinomas escasamente diferenciados presenta gránulos de neurosecreción. El estudio inmunohistoquímico suele ser positivo para la enolasa neuronal específica (NSE), sinaptofisina y cromogranina A, y la citogenética puede revelar datos orientativos, como la presencia de isocromosoma 12p (i12p) en tumores germinales. Son tumores de localización mediastínica, retroperitoneal o de ganglios periféricos, que alcanzan un 77% de respuestas globales y un 26% de respuestas completas con tratamientos basados en cisplatino. Algunos estudios recientes apoyan el uso de combinaciones con taxanos, carboplatino y etopósido.

### Entidades clínicas especiales

#### *Carcinoma de origen desconocido de localización única*

Una vez descartado un tumor primario, se tratan con cirugía o radioterapia radical, añadiéndose cisplatino en caso de histología de carcinoma o adenocarcinoma escasamente diferenciado.

#### *Derrame pleural aislado*

Se debe descartar la presencia de un tumor de ovario o mama realizando una TC abdominopélvica, la determinación de CA 125 y mamografías. Tanto en varones como en mujeres, el adenocarcinoma pulmonar periférico puede presentarse así. En pacientes con buen estado general, en los que no se descubra el origen del derrame, puede realizarse tratamiento con cisplatino y taxanos, mientras que pacientes con un deterioro importante del mismo son candidatos a tratamiento con tamoxifeno o acetato de megestrol.

#### *Melanoma metastásico de origen desconocido*

Aproximadamente, en un 10-15% de los pacientes diagnosticados de melanoma no se encuentra el tumor primario. La realización de una exploración física detallada es fundamental, y se debe interrogar al paciente sobre la realización de procedimientos terapéuticos no diagnósticos realizados con anterioridad sobre alguna lesión cutánea. Su tratamiento es la cirugía, con o sin radioterapia.

#### *Tumor germinal con metástasis de otras histologías*

Los pacientes afectados de tumores germinales, sobre todo extragonadales, pueden presentar metástasis de estirpe únicamente somática (neuroendocrina o sarcomatosa). La presencia de masas mediastínicas, retroperitoneales o testiculares, y los valores elevados de  $\alpha$ -FP y

$\beta$ -HCG sugieren el diagnóstico. El tratamiento de elección en estos pacientes será la quimioterapia basada en cisplatino.

#### *Enfermedad trofoblástica gestacional*

Son mujeres con antecedentes de abortos espontáneos, embarazo o amenorrea, que presentan nódulos pulmonares. Los valores de  $\beta$ -HCG siempre están elevados, aunque la histología no sea la típica de coriocarcinoma. La mayoría de pacientes son curables con metotrexato.

### Pronóstico

En general, el COD tiene mal pronóstico, presentando una supervivencia media de 9-11 meses, con una supervivencia global al año inferior al 25% e inferior al 10% a los 5 años. Se han definido una serie de factores pronóstico<sup>18</sup>:

#### *Factores pronóstico favorables*

Sexo femenino, Karnofsky > 70, afección metastásica única, no fumador, afección retroperitoneal o ganglionar periférica, LDH normal, histología de carcinoma escasamente diferenciado, escamoso, o diferenciación neuroendocrina.

#### *Factores pronóstico desfavorables*

Sexo masculino, fumador, Karnofsky < 70, metástasis hepáticas o supraclaviculares, histología de adenocarcinoma, LDH elevada.

### Bibliografía

- Greco FA, Hainworth JD. Cancer of unknown primary site. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 2423-43.
- McGovern VJ. Spontaneous regression of melanoma. Pathology 1975;9:91-9.
- Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. The biology of unknown primary tumors. Semin Oncol 1993;20:238-43.
- Bar-Eli M, Abbruzzese JL, Lee-Jackson D, et al. P53 gene mutation spectrum in human unknown primary tumors. Anticancer Res 1993;13:1619.
- Pavlidis N, Briassoulis E, Baj M, et al. Overexpression of C-myc, Ras and C-erb-2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. Anticancer Res 1995;15:2563.
- Briassoulis E, Tsakos M, Fountzilas G, Bafaloukos D, Kosmidis P, Samantas E, et al. Bcl2 and P53 protein expression in metastatic carcinoma of unknown primary origin: biological and clinical implications. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Anticancer Res 1998;18:1907-14.
- Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. Ann Intern Med 1986;142:547-53.
- Rubin E, Farber JL. Neoplasias. En: Rubin E, Farber JL, editores. Patología. México: Editorial Médica Panamericana, 1990.
- Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995;13:2094-103. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site. Ann Oncol 2001;12:1057-8.

10. Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. PET en oncología. Rev Esp Med Nuclear 2000;19:510-27.
11. Block EF, Meyer MA. Positron emission tomography in diagnosis of occult adenocarcinoma of the breast. Am Surg 1998;64:906.
12. Hainsworth J, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma or adenocarcinoma of unknown primary site: long term follow-up after Cisplatin-base chemotherapy. Proc ASCO 1997;16:274.
13. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA, Schreeder MT, Greco FA. Carcinoma of unknown primary site: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin and extended schedule etoposide. J Clin Oncol 1997;15:2385-93.
14. Hainsworth JD, Burris HA, Calvert SW, Willcutt NT, Scullin DC, Bramham J, et al. Greco FA. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Cancer Invest, 2001;19:335-9.
15. De Braud F, Heilbrum LK, Ahmed K, Sakr W, Ensley JF, Kish JA, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck: advantages of an aggressive treatment. Cancer 1989;64:510-5.
16. Mendenhall WM, Mancuso AA, Ambur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassini NJ. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. Am J Otolaryngol 2001;22:261-7.
17. Moertel CG, Kovals LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinoma with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer 1991;68:227-32.
18. Lorthoraly A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, Mege M, Rau-gaudre GD, Gamelin E. Cancers of unknown primary origin: 311 cases. Bull Cancer 2001;88:619-2.